

# Anabolic management in patients with COPD

Citation for published version (APA):

Creutzberg, E. C. (2000). *Anabolic management in patients with COPD*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20001027ec>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2000

**DOI:**

[10.26481/dis.20001027ec](https://doi.org/10.26481/dis.20001027ec)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Chapter 11

### Summary

In the present thesis, the following topics were studied:

1. The prevalence of and the contributing factors to an increased resting energy expenditure (REE) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
2. The role of leptin in the energy (im-)balance in patients with stable COPD and during acute disease exacerbations.
3. The efficacy of nutritional supplementation and anabolic steroid therapy implemented in a pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. In addition, determinants of nonresponse to these anabolic management strategies were investigated.

Below, the results of the studies on these three domains of investigation are shortly summarized.

### **Resting energy expenditure**

The commonly occurring weight loss in patients with COPD is the result of an imbalance between energy expenditure and energy intake. Besides an increased total daily energy expenditure (TDEE), an elevated REE is often reported. However, the prevalence of hypermetabolism at rest and its contributing factors are still unknown. In chapter 2, the prevalence of an elevated REE in patients with COPD, in relationship with body composition and lung function, was studied. Fat-free mass (FFM) is the major determinant of REE in healthy subjects and FFM is decreased in a substantial proportion of patients with COPD. Therefore the prevalence of hypermetabolism was determined on base of the relationship between FFM and REE in a healthy, elderly control group. On the base of the generated equations, the prevalence of an increased REE in COPD amounted up to 26%. Hypermetabolic patients were characterized by a lower age and a lower total lung capacity (TLC) compared to normometabolic patients. The latter finding was in contrast to the suggested contribution of an elevated oxygen cost of breathing (OCB) to an increased REE in COPD. The patients depleted in FFM were characterized by a higher residual volume/TLC ratio and a lower maximal inspiratory mouth pressure (PI-max) compared to non-depleted patients, independently of hypermetabolism. This finding suggested a higher OCB during activities, independently of REE, contributing to the elevated TDEE previously reported in COPD. The usually applied Harris and Benedict equations, that do not consider body composition but only global body weight, overestimated the prevalence of hypermetabolism at rest and linked hypermetabolism incorrectly to aging and FFM depletion in COPD.

As one of the possible contributors to hypermetabolism at rest, in chapter 3 the acute effects of nebulized salbutamol, a commonly used  $\beta_2$ -sympathomimetic bronchodilating drug, on REE was investigated in patients with COPD in comparison with a group of younger and elderly healthy subjects. A single dose (5 mg) of nebulized salbutamol induced an increase in REE of 4% in patients with COPD, which was lower than the increase in younger healthy subjects (11%), but comparable to the increase in healthy elderly control subjects (6%). It was concluded that the contribution of a single dose of salbutamol to REE could not fully explain hypermetabolism at rest in patients with COPD.

## Leptin

The potential role of the hormone leptin in the regulation of the energy balance in patients with stable COPD, in relationship with the systemic inflammatory response, was investigated in chapter 4. Male patients with the COPD-subtype emphysema exhibited lower (detectable) leptin concentrations in comparison with male patients with the COPD-subtype chronic bronchitis. This was due to a lower fat mass (FM), which is the tissue in which leptin is predominantly produced, in emphysema. In emphysematous patients, leptin was positively correlated with the inflammatory marker soluble TNF-receptor 55 (sTNF-R55), after adjustment for the influences of FM and oral glucocorticosteroid (GC) use. Leptin divided by FM was in turn inversely correlated with dietary intake in depleted, predominantly emphysematous, male patients with COPD, as well as with the degree of weight change after eight weeks of nutritional supplementation therapy. This proposed cytokine-leptin link in pulmonary cachexia might explain the poor response to nutritional support in a part of the patients with COPD.

In chapter 5, the role of leptin in the energy balance of patients with COPD during the first seven days of hospitalization for an acute disease exacerbation was investigated. On admission to the hospital, the dietary intake/REE ratio was severely disturbed, but gradually restored until day seven. Also temporary increases in the acute phase protein response and in the systemic concentrations of glucose and insulin were seen. Plasma leptin divided by the amount of FM dropped during the course of the exacerbation, but remained elevated compared to the concentration in healthy, elderly subjects. On day seven of the exacerbation, sTNF-R55 was, independently of FM, correlated with the natural logarithm (LN) of leptin as well as with plasma glucose. In turn, LN leptin, but also sTNF-R55, were inversely correlated with the dietary intake/REE ratio on day seven. The temporarily disturbed energy balance during the first days of an acute exacerbation of COPD was related to increased plasma leptin concentrations as well as to the systemic inflammatory response. Evidence was found that leptin was in turn under control of the systemic inflammatory response and, presumably, the high-dose systemic GC treatment.

## Therapeutic options

Since body mass and FFM depletion adversely affect functional performance, health status and survival rates in patients with COPD, nutritional support can be considered as an appropriate treatment option. In chapter 6, the efficacy of eight weeks of oral nutritional supplementation therapy (500-750 kcal/day extra) implemented in a standardized pulmonary rehabilitation program in depleted and weight-losing patients with COPD was investigated. Overall, significant increases in body weight, fat-free mass, respiratory and peripheral muscle strength, exercise capacity and health status were achieved. About half of the patients was long-term treated with low-dose oral GCs as maintenance anti-inflammatory medication. The use of systemic GCs significantly attenuated the response to nutritional support with respect to PI-max, exercise capacity and health status. In general, optimized nutritional supplementation therapy was effective in depleted and in weight-losing patients with COPD, but for the subgroup long-term treated with oral GCs, additional modes of intervention must be taken into investigation.

Not all depleted patients with COPD respond to nutritional therapy in terms of body weight gain. Therefore we have investigated in chapter 7 the possible causes of

nonresponse to eight weeks of optimized nutritional supplementation therapy (500-750 kcal/day extra) embedded in a pulmonary rehabilitation program. The subgroup of patients that exhibited a body weight gain  $<2\%$  were characterized by older age and, at baseline, a lower dietary intake/REE ratio and higher circulating concentrations of fasting glucose, LPS-binding protein and sTNF-R55 and R75 compared to patients with a body weight gain  $\geq 5\%$ . Also the number of users of continuous oxygen supply was higher in nonresponders. On regression analysis, age, baseline dietary intake/REE ratio, sTNF-R55 and extracellular/intracellular water ratio significantly and independently explained 78% of the variation in body weight change after nutritional therapy. For depleted patients characterized by an elevated systemic inflammatory response, additional treatment options must be considered to enhance the response to nutritional therapy.

In chapter 8, the rationale for anabolic steroid therapy, the available clinical trials in acute and chronic disease and the side-effects of anabolic steroids were reviewed. Also the supposed mechanisms of action of anabolic steroids on muscle tissue, bone tissue, the hematopoietic system, the acute phase response and immune function and their interaction with glucocorticosteroids were discussed.

The efficacy of anabolic steroid treatment in the rehabilitation of male patients with COPD was studied in chapter 9. Eight weeks of treatment with nandrolone decanoate relative to placebo implemented in a pulmonary rehabilitation program resulted in higher increases in FFM, intracellular mass and health status, without revelation of significant side-effects. Furthermore, PI-max and peripheral muscle endurance only improved in the nandrolone decanoate treated patients. Irrespective of anabolic steroid addition, pulmonary rehabilitation lead to improvements in peripheral muscle strength and exercise capacity. About half of the patients was long-term treated with low-dose oral GCs as maintenance anti-inflammatory medication. Maintenance oral GC treatment significantly impaired the response to pulmonary rehabilitation with respect to PI-max and exercise capacity, unless nandrolone decanoate was given.

Chapter 10 comprised the general discussion of the thesis and suggests implications for future investigations.

## Chapter 12

### Samenvatting

In dit proefschrift werden de volgende onderwerpen bestudeerd:

1. De prevalentie van en de bijdragende factoren aan een verhoogd energiegebruik in rust bij patiënten met chronisch obstructief longlijden ('chronic obstructive pulmonary disease'; COPD).
2. The rol van leptine in de energiebalans bij patiënten met COPD in de stabiele fase en tijdens acute ziekte-exacerbaties.
3. De effectiviteit van behandeling met voedingssupplementen c.q. anabole steroïden geïmplementeerd in een longrevalidatieprogramma bij patiënten met COPD. Ook zijn de determinanten van het niet reageren op deze anabole behandelingsstrategieën onderzocht.

Hieronder worden de resultaten van de studies op deze drie onderzoeksterreinen kort samengevat.

### **Rustenergiegebruik**

Gewichtsverlies komt vaak voor bij patiënten met COPD. Gewichtsverlies is de resultante van een verstoorde balans tussen energieopname en energiegebruik. Naast een verhoogd totaal dagelijks energiegebruik, wordt een verhoogd rustenergiegebruik vaak gerapporteerd bij patiënten met COPD. De prevalentie van hypermetabolisme in rust en de factoren die ervoor verantwoordelijk zijn, zijn echter nog onbekend. In hoofdstuk 2 is de prevalentie van een verhoogd rustenergiegebruik bij patiënten met COPD bestudeerd, in relatie tot lichaamssamenstelling en longfunctie. De vetvrije massa is de belangrijkste determinant van het rustenergiegebruik bij gezonde individuen. In een behoorlijk deel van de COPD-populatie is de vetvrije massa verlaagd. Om deze redenen hebben we de prevalentie van hypermetabolisme in rust bij patiënten met COPD bepaald aan de hand van de relatie tussen vetvrije massa en rustenergiegebruik in een gezonde, oudere controlegroep. Op basis van de gegenereerde vergelijkingen bedroeg de prevalentie van een verhoogd rustenergiegebruik bij COPD 26%. Hypermetabole patiënten werden gekarakteriseerd door een lagere leeftijd en een lagere totale longcapaciteit vergeleken met normometabole patiënten. De laatste bevinding was in tegenspraak met de gesuggereerde bijdrage van een verhoogde ademarheid aan het verhoogde rustenergiegebruik bij COPD. De patiënten die leden aan depletie van vetvrije massa werden gekarakteriseerd door een hogere ratio residuaal volume/totale longcapaciteit en een lagere ademhalingspierkracht vergeleken met niet-gedepleerde patiënten, onafhankelijk van hypermetabolisme in rust. Deze bevinding suggereerde een verhoogde ademarheid tijdens activiteiten, onafhankelijk van het rustenergiegebruik, bijdragend aan het verhoogde totaal dagelijks energiegebruik eerder gerapporteerd bij COPD. De in het algemeen gebruikte Harris en Benedict vergelijkingen, die geen rekening houden met de lichaamssamenstelling maar alleen met het globale lichaamsgewicht, overgeschaten de prevalentie van hypermetabolisme in rust bij COPD. Verder relateren ze hypermetabolisme in rust onterecht aan een hogere leeftijd en aan depletie van vetvrije massa.

Eén van de mogelijke oorzaken van hypermetabolisme in rust bij patiënten met COPD is het gebruik van luchtwegverwijdende medicatie zoals het  $\beta_2$ -sympathicomimeticum salbutamol. In hoofdstuk 3 werden de acute effecten van verneveld salbutamol op het rustenergiegebruik bij patiënten met COPD onderzocht, in vergelijking met een groep jongere en oudere gezonde individuen. Verneveling van 5 mg salbutamol induceerde een

stijging in het rustenergiegebruik van 4% bij patiënten met COPD. Deze stijging was lager dan die bij gezonde jongeren (11%), maar vergelijkbaar aan die bij gezonde ouderen (6%). Geconcludeerd werd dat de bijdrage van een enkele dosis salbutamol aan het rustenergiegebruik niet het hypermetabolisme in rust bij patiënten met COPD volledig kon verklaren.

### Leptine

De mogelijke rol van het hormoon leptine in de regulatie van de energiebalans bij patiënten met stabiel COPD, in relatie tot de systemisch inflammatoire respons, is onderzocht in hoofdstuk 4. Mannelijke patiënten met het COPD-subtype emfyseem vertoonden lagere (detecteerbare) leptineconcentraties dan mannelijke patiënten met het COPD-subtype chronische bronchitis. Dit kwam door de lagere vetmassa, het weefsel waarin leptine voornamelijk geproduceerd wordt, bij emfyseempatiënten. Leptine was positief gecorreleerd aan de circulerende inflammatoire marker TNF-receptor 55 bij patiënten met emfyseem, rekening houdend met de invloeden van vetmassa en oraal glucocorticosteroidgebruik. Leptine gedeeld door de vetmassa was negatief gecorreleerd aan de voedselinname bij gedepleerde, voornamelijk emfysemateuze, mannelijke patiënten met COPD, evenals aan de gewichtsverandering na acht weken voedingssuppletie. Deze correlaties tussen cytokines en leptine bij pulmonaire cachexie verklaren wellicht de slechte respons op voedingstherapie bij een deel van de patiënten met COPD.

In hoofdstuk 5 werd de rol van leptine in de energiebalans van patiënten met COPD tijdens de eerste zeven dagen van ziekenhuisopname wegens een acute ziekte-exacerbatie onderzocht. Bij opname was de ratio voedselinname/rustenergiegebruik ernstig verstoord, maar herstelde geleidelijk tot aan dag 7. Ook waren er tijdelijke verhogingen van de acute fase respons en van de plasmaconcentraties van glucose en insuline. De concentratie leptine gecorrigeerd voor de vetmassa daalde tijdens de exacerbatie, maar bleef verhoogd ten opzichte van de concentratie bij gezonde, oudere individuen. Op dag zeven van de exacerbatie was de circulerende TNF-receptor 55, onafhankelijk van de vetmassa, gecorreleerd aan de concentraties leptine en glucose. Leptine en de circulerende TNF-receptor 55 waren op dag zeven van de exacerbatie negatief gecorreleerd aan de ratio voedselinname/rustenergiegebruik. De tijdelijk verstoorde energiebalans tijdens een acute exacerbatie van COPD was geassocieerd met verhoogde leptineconcentraties en met de systemisch inflammatoire respons. Er waren aanwijzingen dat leptine onder controle stond van de systemisch inflammatoire respons en waarschijnlijk de hoge doses systemische glucocorticosteroiden.

### Behandelingsopties

Omdat depletie van lichaamsgewicht en vetvrije massa een negatieve invloed hebben op de functionele capaciteit, de gezondheidsstatus en de mortaliteit bij patiënten met COPD, is voedingssuppletie een passende behandelingsoptie. In hoofdstuk 6 werd de effectiviteit van orale voedingstherapie in de vorm van supplementen (500-750 kcal/dag extra) bij gedepleerde en gewichtsverliezende patiënten met COPD onderzocht. De voedingstherapie was geïmplementeerd in een gestandaardiseerd longrevalidatieprogramma. Er werden significante toenames in lichaamsgewicht, vetvrije massa, ademhalings- en perifere spierfunctie, inspanningscapaciteit en gezondheidsstatus bereikt. Ongeveer de helft van de patiënten werd behandeld met lage doses orale glucocorticosteroiden als onderhouds-



medicatie. Patiënten die systemische glucocorticosteroiden gebruikten, vertoonden een significant lagere respons op voedingstherapie wat betreft ademhalingspierfunctie, inspanningscapaciteit en gezondheidsstatus dan patiënten die geen systemische glucocorticosteroiden gebruikten. In het algemeen was geoptimaliseerde voedingssuppletie effectief bij gedepleerde en gewichtsverliezende patiënten met COPD. Echter voor de subgroep die langdurig behandeld werd met orale glucocorticosteroiden, moeten additionele interventiestrategieën in overweging genomen worden.

Niet alle gedepleerde patiënten met COPD reageren op voedingstherapie met gewichtstoename. Daarom hebben we in hoofdstuk 7 de mogelijke oorzaken van non-respons op acht weken geoptimaliseerde voedingssuppletie (500-750 kcal/dag extra), geïmplementeerd in een longrevalidatieprogramma, onderzocht. De subgroep van patiënten die minder dan 2% aankwam in gewicht, werd gekarakteriseerd door een hogere leeftijd, een lagere ratio voedselinname/rustenergiegebruik en hogere concentraties glucose, LPS-bindend eiwit en de circulerende TNF-receptoren 55 en 75 vergeleken met patiënten die 5% of meer aankwamen in gewicht. Ook waren er meer patiënten die continu zuurstof gebruikten in de groep die niet goed reageerde op voedingssuppletie. Een regressieanalyse liet zien dat de factoren leeftijd, de ratio voedselinname/rustenergiegebruik, de concentratie circulerende TNF-receptor 55 en de ratio extracellulair/intracellulair water de variatie in gewichtsverandering na voedingstherapie voor 78% konden verklaren. Voor gedepleerde patiënten gekarakteriseerd door een verhoogde systemisch inflammatoire respons moeten additionele therapieën ontwikkeld worden, om de respons op voedingstherapie te vergroten.

Hoofdstuk acht geeft een overzicht over de rationele voor therapie met anabole steroiden, de beschikbare klinische onderzoeken bij acute en chronische ziekten en de bijwerkingen van anabole steroiden. Ook worden de veronderstelde werkingsmechanismen van anabole steroiden besproken wat betreft spierweefsel, botweefsel, het bloedbereidende systeem, de acute fase respons, de immuunfunctie en de interactie met glucocorticosteroiden.

De effectiviteit van anabole steroidenbehandeling, geïntegreerd in de revalidatie van mannelijke patiënten met COPD, werd onderzocht in hoofdstuk 9. Acht weken behandeling met het anabool steroïde nandrolon decanoaat resulteerde in sterkere toenames in de vetvrije massa, de intracellulaire massa en de gezondheidsstatus vergeleken met placebo. Er werden geen noemenswaardige bijwerkingen gerapporteerd. De ademhalingspierfunctie en het uithoudingsvermogen van de perifere spieren verbeterden alleen bij de met nandrolon decanoaat behandelde patiënten. De kracht van de perifere spieren en de inspanningscapaciteit verbeterden onafhankelijk van behandeling met nandrolon decanoaat. Ongeveer de helft van de patiënten kreeg lage doses orale glucocorticosteroiden als onderhoudsbehandeling. In deze groep patiënten waren de verbeteringen in de ademhalingspierfunctie en de inspanningscapaciteit significant groter na behandeling met nandrolon decanoaat vergeleken met placebo.

Hoofdstuk 10 behelsde de algemene discussie van het proefschrift en deed suggesties voor verder onderzoek.